

# 人種最適化アレイを用いた日本人潰瘍性大腸炎患者の遺伝的背景の解析

著者	岡本 大祐
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第19070号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00129164">http://hdl.handle.net/10097/00129164</a>

# 学 位 論 文 要 約

## ( A b s t r a c t )

博士論文題目 Title of dissertation

.....人種最適化アレイを用いた日本人潰瘍性大腸炎患者の遺伝的背景の解析.....

.....東北大学大学院医学系研究科.....専攻

.....内科病態学講座.....消化器病態学分野

学籍番号 (\*論文博士は受付番号) Student Number.....B6MD5028.....氏名 Name.....岡本大祐.....

### 1)背景と目的

炎症性腸疾患(IBD)は原因不明で難治性の慢性的な腸管炎症を来す疾患の総称であり、クローン病(CD)と潰瘍性大腸炎(UC)は IBD の代表的な表現型である。これまで主に欧米人を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) により 200 以上の IBD の疾患感受性遺伝子座が報告されているが、非欧米人での検討は十分に行われていない。日本人 IBD を対象とした GWAS も存在するが、サンプル数が少なく、解析に用いられたプラットフォームも日本人の遺伝子解析に最適化されておらず、日本人 IBD の遺伝的背景の解明は今もなお不十分である。本研究は、日本人の遺伝子解析に最適化されたジャポニカアレイを用いて、日本人 UC の遺伝的背景を解明することを目的とした。

### 2)方法

Discovery GWAS では、UC 患者 601 人、健常人コントロール 1,962 人における計 4,760,823 の SNP を対象とした。GWAS で抽出された 8 つの疾患感受性候補領域の各 top SNP(その領域で P 値が最も低い一塩基多型:SNP)について、1,075 人の UC 患者と 419 人の健常人コントロールの replication cohort において相関解析を行った。さらに、GWAS と Replication コホートを統合し combined 解析を行った。疾患感受性候補領域の各 top SNP について診断時年齢、病変範囲、全大腸切除リスクとの相関解析を行った(サブフェノタイプ解析)。新規疾患感受性候補遺伝子である *miR-622* の血清発現量について、UC 患者 32 人、健常人コントロール 8 人を対象に qRT-PCR 法で比較検証を行った。

### 3)結果

Discovery GWAS の結果、*HLA* 領域が唯一ゲノムワイド有意水準( $p < 5E-8$ )の相関を示した[rs117506082,  $p = 6.69E-28$ , OR = 1.29, 95%CI = 1.23-1.35]。候補水準( $p < 5E-6$ )の相関を示した 7 つの領域のうち *IL23R* [rs76418789,  $p = 6.29E-7$ , OR = 0.89, 95%CI = 0.85-0.93]と *IRF8* [rs16940202,  $p = 1.03E-6$ , OR = 1.07, 95%CI = 1.04-1.10]の 2 つは既知の領域であり、*miR-622* [rs9560575,  $p = 8.23E-7$ , OR = 1.06, 95%CI = 1.04-1.09], 14q31 [rs117618617,  $p = 1.53E-6$ , OR = 1.13, 95%CI = 1.08-1.19], *KAT6B* [rs12260609,  $p = 1.81E-6$ , OR = 1.06, 95%CI = 1.04-1.09], *PAX3-CCDC140-SGPP2* [rs7589797,  $p = 2.87E-6$ , OR = 0.94, 95%CI = 0.93-0.97], *KCNA2* [rs118020656,  $p = 4.01E-6$ , OR = 1.12, 95%CI = 1.07-1.18]の 5 つは新規に相関が認められた領域であった。Combined 解析の結果、*HLA* 領域に加えて、*IL23R* p.G149R がゲノムワイド有意水準の相関を示すことが確認された[rs76418789,  $p = 9.03E-11$ , OR = 0.51, 95%CI = 0.42-0.63]。サブフェノタイプ解析では、*HLA* 領域の top SNP(rs117506082)の GG 群が、GA + AA 群と比較して累積全大腸切除リスクが有意に低かった ( $p < 0.0172$ )。新規疾患感受性候補遺伝子である *miR-622* の血清発現量は、内視鏡的寛解期 UC において、健常人コントロールと内視鏡的活動期 UC より高値であった (健常人コントロール vs 寛解期 UC :  $p = 0.011$ , 寛解期 UC vs 活動期 UC :  $p = 0.034$ )。

### 4)結論

ジャポニカアレイを用いた解析により、*IL23R* p.G149R が日本人 UC においてゲノムワイド有意水準の相関を示すことを発見した。新規疾患感受性候補遺伝子 *miR-622* が UC の血清バイオマーカーとなることが示唆された。*HLA* 領域の top SNP の rs117506082 の GG 群は発症後の臨床経過が良好であることが示唆された。